



# JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

**62155285**

### PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE K-252 DERIVATIVE

Patent Number: JP62155285

Publication date: 1987-07-10

Inventor(s): HIRATA TADASHI; others: 05

Applicant(s): KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

Application Number: JP19850295173 19851227

Priority Number(s):

IPC Classification: C07D498/22 ; A61K31/55

EC Classification:

#### Abstract

**NEW MATERIAL:** A compound (salt) expressed by formula I [X is CH<sub>2</sub>Z (Z is H, alkyl, hydroxy, halogen, acyloxy, alkoxy, etc.) or the formula C(R<3>)2OH (R<3> is alkyl); Y is hydroxy; X and Y together represent O=, OCH<sub>2</sub>, CO, etc.].

**USE:** A preventing and treating agent for diseases, inflammation, allergy, tumor, etc., of cardiovascular systems having C-kinase inhibitory action.

**PREPARATION:** For example, a solution of K-252 expressed by formula II (RA is methyl, etc.; RB is H) in anhydrous tetrahydrofuran is cooled with ice and lithium aluminum hydride is added to stir the reaction mixture at room temperature for 2hr. Methanol is then added to decompose the excess reducing agent and the reaction mixture is filtered through celite to give a filtrate, which is washed with 1N hydrochloric acid and saturated aqueous saline solution and dried with anhydrous sodium sulfate. The solvent is removed under reduced pressure to give a residue, which is then purified by gel chromatography to afford the aimed compound expressed by formula I.

BEST AVAILABLE COPY

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-155285

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月10日

C 07 D 498/22  
A 61 K 31/55

6664-4C

AED  
AEM// (C 07 D 498/22  
209:00  
273:00  
307:00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑭ 発明の名称 生理活性物質K-252の誘導体

⑰ 特 願 昭60-295173

⑱ 出 願 昭60(1985)12月27日

|         |            |     |                     |
|---------|------------|-----|---------------------|
| ⑲ 発 明 者 | 平 田        | 正   | 横浜市緑区奈良町1566-315    |
| ⑲ 発 明 者 | 高 橋        | 充   | 川崎市多摩区三田3-2-6-204   |
| ⑲ 発 明 者 | 村 形        | 力   | 町田市旭町3-6-6 研友寮      |
| ⑲ 発 明 者 | 加 瀬        | 廣   | 小金井市前原町3-35-18      |
| ⑲ 発 明 者 | 山 田        | 耕 二 | 町田市旭町1-12-2         |
| ⑲ 発 明 者 | 岩 橋        | 和 幸 | 国立市富士見台3-17番3-8-107 |
| ⑲ 出 願 人 | 協和醗酵工業株式会社 |     | 東京都千代田区大手町1丁目6番1号   |

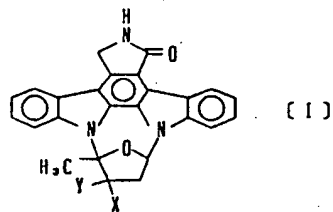
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

生理活性物質K-252の誘導体

## 2. 特許請求の範囲

一般式〔I〕



(式中、XはCH<sub>2</sub>Z〔Zは水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシ、アシルアミノ、アジド、p-トルエンスルホンオキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、—N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)〕(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は同一もしくは異なって水素または低級アルキルである。また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とは結合して—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—を形成してもよい。)、または—C(R<sup>3</sup>)(OH)(R<sup>4</sup>)—(R<sup>3</sup>は低級アルキルを表す。)である。Yはヒドロキシである。また、XとYは一体となって—X—Y—として次の基を表す：O=、—O—CH<sub>2</sub>—、—CO—

O—CH<sub>2</sub>—、—O—CS—O—CH<sub>2</sub>—、—O—CO—NH—CH<sub>2</sub>—または—O—SO—O—CH<sub>2</sub>—)で表されるK-252誘導体およびその塩。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明はプロテインキナーゼC(以下C-キナーゼと記載する)を阻害し、種々な薬理作用を有する新規化合物及びその製法に関する。

## 従 来 の 技 術

C-キナーゼはフォスホリリドおよびカルシウムに依存して活性化されるタンパク質リン酸化酵素であり、広く生体内の組織や臓器に分布している。近年、本酵素は多くのホルモンや神経伝達物質などの細胞膜受容体伝達機構において、極めて重要な役割を果たしていることが知られるようになった。そのようなC-キナーゼが関与する情報伝達機構により惹起される整理的反応の例として、血小板におけるセロトニン放出、リソゾーム酵素遊離および凝集反応、好中球のスーパーオキシド生成やリソゾーム酵素の遊離、副腎髄質からのエピネフリン遊離、腎糸球体からのアルドステロン分泌、ランゲルハンス島からのインシュリン分泌、マスト細胞からのヒスタミン遊離、回腸からの

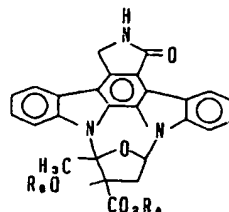
アチルコリン遊離、血管平滑筋の収縮等が報告されている。さらに、C-キナーゼは細胞増殖や発ガン機構にも関与していると考えられている(参考文献: Y. Nishizuka, Science, 225, 1365(1984); H. Rasmussen et al., Advance in Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Research, Vol. 18, P159, edited by P. Greengard and G. A. Robison, Raven Press, New York, 1984)。このように本酵素は生体内の多くの重要な生理反応や各種病態に係わることが明らかになってきた。従って、C-キナーゼ活性をその特異的阻害剤等を用いることにより人為的に抑制することができれば、広く循環器系の疾病や、炎症、アレルギー、腫瘍などの予防、治療が可能になると考えられる。

一方、トリフルオベラジン、クロロプロマジン等の抗精神病薬剤、局所麻酔薬として知られるジベナミンやテトラカイン、あるいはカルモジユリン阻害剤W-7 [N-(6-aminohexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide]等の薬剤にC-キナーゼ抑制活性があることが見出されているが、いずれもそのC-キナーゼ抑制作用は各薬剤の主作用ではなく特異性は低く、また抑制活性も低い。

Y. Nishizuka et al., J. Biol. Chem., 255, 8378

(1980); R. C. Schatzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 98, 669(1981); B. C. Wise et al., J. Biol. Chem., 257, 8489(1982) ]。

一方、次式で表されるK-252, KT-5556についての出願があり、K-252についての出願はすでに公開されている(特開昭60-41489, 特開昭60-17531)。



K-252:  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$

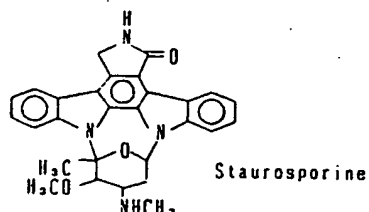
KT-5556:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$

特開昭60-41489にはK-252が抗ヒスタミン遊離作用、抗アレルギー使用を有することが記載されている。最近、K-252, KT-5556と同一化合物と推定される化合物が抗菌物質として報告された(M. Senzaki et al., J. Antibiotics, 38 (10), 1437(1985))。

この文献には上式で $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{Ac}$ の化合物も開示されている。

さらにK-252の構造に比較的近い構造を有

する化合物として以下の構造を有し、抗菌作用を有するStaurosporine が知られている(S. Omura et al., J. Antibiotics, 30 (4), 275(1977), A. Furusaki et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 800(1981))。

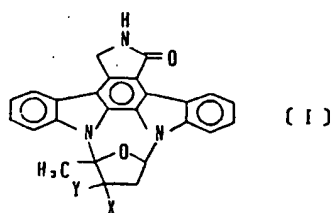


#### 発明が解決しようとする問題点

K-252, KT-5556もC-キナーゼ抑制活性を有するが、より優れたC-キナーゼ抑制活性を有する化合物を探索するべく、K-252誘導体を創成した。

#### 問題点を解決するための手段

本発明は式(1)



(式中、Xは $\text{CH}_3$ , Z (Zは水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシ、アシルアミノ、アジド、p-トルエンスルホンオキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、 $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  ( $\text{R}^1, \text{R}^2$ は同一もしくは異なって水素または低級アルキルである。また、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ とは結合して $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ を形成してもよい。))、または $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{OH}$  ( $\text{R}^3$ は低級アルキルを表す。)である。Yはヒドロキシである。また、XとYは一体となって $-\text{X}-\text{Y}-$ として次の基を表す:  $\text{O}=\text{}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CS}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ , または $-\text{O}-\text{SO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ で表されるK-252誘導体(以下、化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様)およびその塩に関する。

化合物(1)およびその塩はC-キナーゼを強力に阻害するとともに、血小板凝集反応、マスト細胞からのヒスタミン遊離などC-キナーゼに係る生理反応を強く阻害する。

式(1)のXの定義中におけるZにおいて低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホ

ニルにいう低級アルキル基は、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を意味する。たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル等があげられるが、特に好適なものとしてメチルがあげられる。Zの定義中、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素を意味し、またアシルオキシおよびアシルアミノにおけるアシルとは、炭素数1~4の直鎖もしくは分岐のアルカノイル、例えばアセチル、プロパノイル等、ベンゾイル等を意味する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の定義中、低級アルキルは炭素数1~4の直鎖もしくは分岐鎖のアルキルを意味し、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル等があげられる。

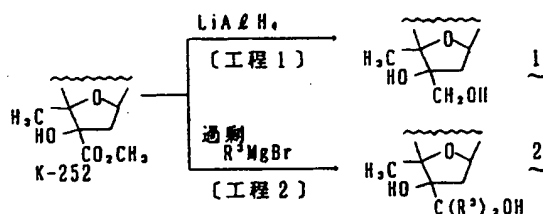
化合物(1)は塩基付加塩もしくは酸付加塩を形成させることができる。このような塩として、アンモニウム塩、リチウム、ナトリウム、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基との塩、およびアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩があげられる。さらに無機および有機酸との塩、たとえ

ば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等も作ることができる。非毒性の薬理的に許容できる塩、例えば上記に列挙の塩が好ましいが、生成物の単離、精製にあたってはその他の塩もまた有用である。

化合物(1)において、CH<sub>3</sub> および X が結合している2つの炭素原子は不斉炭素である。本発明による化合物は、光学活性であるK-252より立体保持の反応で得られるものであり、全てK-252と同一の立体配置を有する光学活性体である。

次に化合物(1)の製造方法について説明する。

式(1)において、Zがヒドロキシである化合物(1)およびXが-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>OH(R<sup>3</sup>は前記と同義である)である化合物(2)は、次の工程により合成される。



(式中、R<sup>3</sup> は前記と同義である。)

#### (工程1)

K-252のメチルエステル部分を還元することにより、化合物1を得ることができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム(K-252に対し1~2モル当量)が有効である。反応はテトラヒドロフラン(以下THFと略す)またはジオキサン等の溶媒中、0℃~室温の範囲内で通常行われ、数時間以内に終了する。

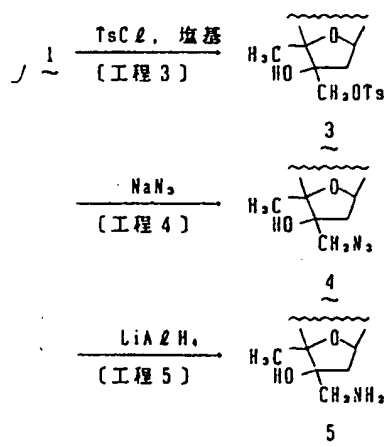
以下の工程でも同様であるが、生成物の単離・精製は通常の有機合成で用いられる方法、たとえば抽出、結晶化、クロマトグラフィー等を組合せることにより行うことができる。

#### (工程2)

K-252に過剰(4当量以上)のグリニャール試薬R<sup>3</sup>MgBrを作用させることにより、化合物2を得ることができる。グリニャール試薬は通常K

-252に対し10~20当量用い、溶媒としてTHF、ジオキサン等が用いられる。反応は通常0℃~室温の範囲内で行われ、数時間~1日で終了する。

一般式(1)において、Zがp-トルエンスルホンオキシ、アジド、アミノである化合物、それぞれ3, 4, 5は、次の工程により合成される。



#### (工程3)

化合物1に、塩基存在下p-トルエンスルホンクロリドを反応させて、トシレート(3)を得

ることができる。塩基として、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム等が、また溶媒としてTHF、ジオキサン、クロロホルム等が用いられる。p-トルエンスルホンクロリドおよび塩基は、通常化合物1に対し2~3当量用いられる。反応は通常0℃~室温の範囲内で行われ、数時間~1日では終了する。

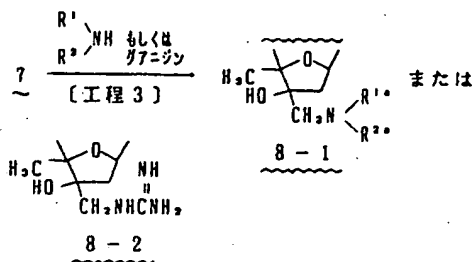
## 〔工程4〕

化合物3にアジ化ナトリウム(1~2当量)を作用させて、アジド体(4)を得ることができる。溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す)、ジメチルスルホキシド、THF等が用いられる。反応は通常室温で行われ、数時間~1日で終了する。

## 〔工程5〕

化合物4を水素化リチウムアルミニウム(過剰、2~6モル当量)で還元することにより、アミノ体(5)を得ることができる。溶媒として、THF、ジオキサン等が用いられる。反応は通常0℃~室温の範囲内で行われ、数時間以内に終了する。

式〔1〕において、Zが水素である化合物(8)、およびXとYが一体となって-Y-X-として-O-CH<sub>2</sub>-である化合物(7)は、次の工程



## 〔工程8〕

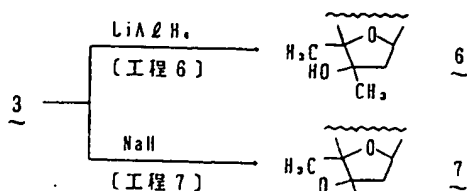
化合物7にアミン成分、すなわちアミン

$\left[ \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix} \right] \text{NH}$  もしくはグアニジン(過剰、1~10

当量)を作用させることにより、置換アミノ体(8-1)もしくはグアニジノ体(8-2)を得ることができる。反応させるアミン成分の他に、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン(DBU)のような強塩基を添加すると、反応が速やかに進行する。用いるアミン成分が塩酸塩のような塩である場合には、当モルの三級アミン(トリエチルアミン、DBU等)を加える必要がある。反応はDMFまたはTHF中、室温で行われ、数時間~1日で終了する。

一般式〔1〕において、Zが低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオである化合物

により合成される。



## 〔工程6〕

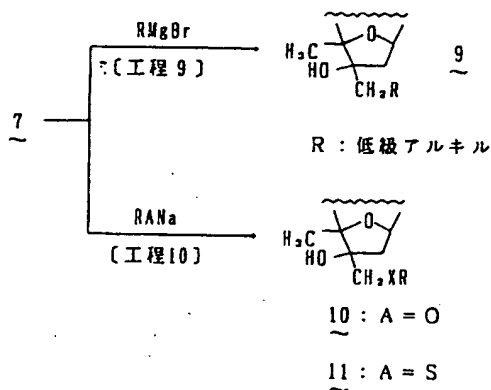
化合物3に水素化リチウムアルミニウム(過剰、2~5モル当量)を作用させることにより、化合物6を得ることができる。反応は、通常THFまたはジオキサン中、室温で行われ、数時間以内に終了する。

## 〔工程7〕

化合物3に水素化ナトリウム(過剰、1~2当量)を作用させることにより、エポキシド(7)を得ることができる。反応は、通常THFまたはジオキサン中、室温で行われ、数時間以内に終了する。

式〔1〕において、Zが  $\begin{smallmatrix} R^{1*} \\ R^{2*} \end{smallmatrix}$  (R<sup>1\*</sup>およびR<sup>2\*</sup>は同時に水素である場合を除きR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>と同族である。もしくはグアニジノである化合物(8)は、次の工程により合成される。

(それぞれ、9、10、11)は、次の工程により合成される。



## 〔工程9〕

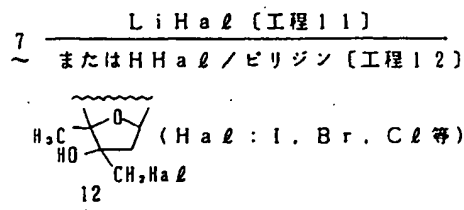
化合物7にグリニャール試薬(RMgBr)(過剰、5~20当量)を作用させることにより、化合物9を得ることができる。反応は、通常THF中、室温で行い、数時間~1日ではほぼ終了する。

## 〔工程10〕

化合物7にナトリウムアルコラートあるいはナトリウムチオラート(RANa)(過剰、1.5~10当量)を作用させることにより、それぞれ化合物10および11を得ることができる。反応は、通常DMF、THFあるいは低級アルカノール(メ

タノール、エタノール等)中、室温で行われ、数時間～1日で終了する。

式(1)において、Zがハロゲンである化合物は、次の工程により合成される。



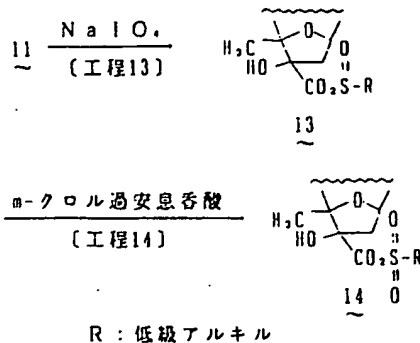
#### 〔工程11〕

化合物7に、 $\text{LiI}$ または $\text{LiBr}$ 等(1～5当量)を作用させて、反応するハライド(12)を得ることができる。反応は通常THF中、室温～65℃の範囲内で行われ、数時間～1日で終了する。

#### 〔工程12〕

化合物7に、 $\text{HCl}$  / ピリジン等(大過剰)を作用させて、クロリド等を得ることができる。反応は通常ピリジン中、室温で行われ、数時間～1日で終了する。

式(1)において、Zが低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニルである化合物(それぞれ13, 14)は、次の工程により合成される。



#### 〔工程13〕

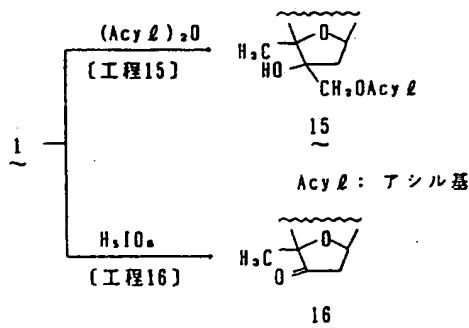
化合物11を過ヨウ素酸ナトリウム(1～1.05当量)で酸化することにより、スルホキシド(13)を得ることができる。溶媒としてTHFと水の混合溶媒系が用いられる。反応は通常0℃～室温の範囲内で行われ、数時間～一晩で終了する。

#### 〔工程14〕

化合物13をm-クロル過安息香酸(1～1.2当量)で酸化することにより、スルホン(14)を得ることができる。反応は通常THF中、室温で行われ、数時間で終了する。

一般式(1)において、Zがアシルオキシである化合物(15)、およびXとYが一体となつて

キソである化合物(16)は、次の工程により合成される。



#### 〔工程15〕

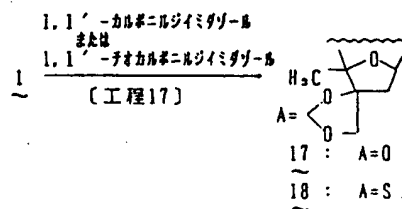
ヒドロキシ体(1)を酸無水物 $(\text{Acy})_2\text{O}$ (1.5～3当量)でアシル化することにより、アシルオキシメチル体(15)を得ることができる。反応は通常ピリジン中、室温で行われ、数時間で終了する。

#### 〔工程16〕

化合物1を過ヨウ素酸(1～1.05当量)で酸化することにより、オキシ体(16)を得ることができる。反応は通常メタノール-THF混合溶媒中、室温で行われ、数時間で終了する。

式(1)において、XとYが一体となつて

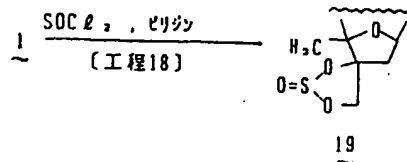
-Y-X-として-O-CO-O-CH<sub>3</sub>、-または-O-CS-O-CH<sub>3</sub>、-である化合物(それぞれ17, 18)は、次の工程により合成される。



#### 〔工程17〕

化合物1に、1,1'-カルボニルジイミダゾールあるいは1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(過剰、1.5～3当量)を作用させることにより、環状カーボネート体(17)、環状チトカーボネート体(18)をそれぞれ得ることができる。反応は塩基の存在なしでも進行するが、トリエチルアミンのような3級アミンの添加により、速やかに進行する。反応は通常THF中、室温で行われ、数時間～一晩で終了する。

式(1)において、XとYが一体となつて-Y-X-として-O-SO-O-CH<sub>3</sub>、-である化合物(19)は、次の工程により合成される。



## 〔工程18〕

化合物1をピリジン中、塩化チオニル(1~1.5当量)と反応させることにより、環状スルフィネート(19)を得ることができる。反応は通常室温で行われ、数時間で終了する。

式〔1〕において、XとYが一体となって-Y-X-として-O-CO-NH-CH<sub>2</sub>-である化合物(20)は、化合物5より〔工程17〕に従って得ることができる。

式〔1〕において、Zがアシルアミノである化合物(21)は、化合物5より〔工程15〕に従って得ることができる。

## 実施例

次に実施例、実験例を示す。

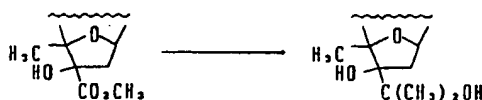
1H, J=11Hz), 3.91(d, 1H, J=11Hz), 3.29(dd, 1H, J=7, 14Hz), 2.38(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.19(s, 3H)

○MS m/z 440 (M<sup>+</sup>+1)

○IR (KBr) 3450, 1660, 1640, 1590, 1460, 1040, 750 cm<sup>-1</sup>

## 実験例2

## ジメチルカルピノール体(2a)



K-252 140 mg (0.3 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液に、3 Mメチルマグネシウムブロミド・エチルエーテル溶液2 ml (6 mmol) を窒素雰囲気下に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にTHF 30 mlを加えた溶液を、5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した(以後、この一連の操作を酸・アルカリ洗浄と称する)。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製して、淡黄色粉末状の2a 74 mg (53%)を得た。

## 実施例1

## ヒドロキシ体(1)



K-252 7.01 g (15 mmol) の無水THF (100 ml) 溶液を氷冷し、これに水素化リチウムアルミニウム1.14 g (30 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。メタノールを加えて過剰の還元剤を分解した後、反応混合物をセライト通過した。濾液を1 N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出剤(以下同様)、クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の1 5.34 g (81%)を得た。

○融点 266~275℃ (CH<sub>3</sub>OHより再結晶)

○<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>)

δ 9.24 (d, 1H, J=8 Hz), 8.2~7.7 (m, 3H), 7.6~7.0 (m, 4H), 6.74 (dd, 1H, J=5, 7 Hz), 4.90 (d, 1H, J=18 Hz), 4.69 (d, 1H, J=18 Hz), 4.13 (d,

○融点 226~229℃ (CH<sub>3</sub>OH-Et<sub>2</sub>O)

○<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ

9.19 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.1~7.85 (m, 3H), 7.55~7.2 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H, J=5.4, 7.3 Hz), 5.03 (d, 1H, J=17.5 Hz), 4.95 (d, 1H, J=17.5 Hz), 3.31 (dd, 1H, J=7.3, 14.5 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.14 (dd, 1H, J=5.4, 14.5 Hz), 1.57 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

○MS m/z 467 (M<sup>+</sup>)

## 実験例3

## p-トルエンスルホネート体(3)



化合物1 2.49 g (5.7 mmol) の無水THF (30 ml) 溶液に、p-トルエンスルホンクロリド2.70 g (14.2 mmol)、トリエチルアミン1.97 ml (14.2 mmol) およびN,N-ジメチルアミノピリジン0.69 g (5.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にTHF 100 ml

を加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の3 1.11g(33%)を得た。

○融点 207~210℃

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>2</sub>)  
 $\delta$  9.24(d, 1H, J=8Hz),  
 8.15~7.8(m, 3H), 7.65~7.2(m, 4H), 6.62(dd, 1H, J=5.7Hz), 4.95(d, 1H, J=10Hz), 4.80(d, 1H, J=10Hz), 4.45(s, 2H), 3.05(dd, 1H, J=7.14Hz), 2.55(s, 3H), 2.36(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.12(s, 3H)

○MS m/z 422 (M<sup>+</sup> - 167(OTs))

○元素分析値(C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Sとして)

|        | C     | H    | N    |
|--------|-------|------|------|
| 計算値(%) | 66.77 | 4.59 | 7.08 |
| 実測値(%) | 66.74 | 4.45 | 7.26 |

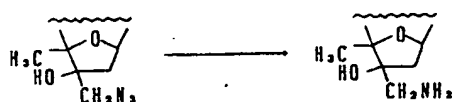
○IR(KBr) 3430, 1670, 1640, 1595, 1460, 1175, 745cm<sup>-1</sup>.

○MS m/z 465 (M<sup>+</sup> + 1)

○IR(KBr) 3430, 2100, 1670, 1640, 1590, 1460, 745cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例5

##### アミノ体(5)



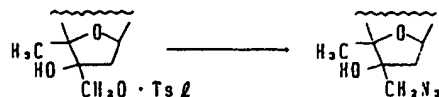
化合物4 232mg(0.5mmol)の無水THF(7ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム114mg(3.0mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にTHF30mlを加え、セライトろ過し、ろ液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の5 68mg(31%)を得た。

○融点 >300℃(CH<sub>3</sub>OH)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.21(d, 1H, J=7.9Hz), 8.1~7.7(m, 3H), 7.55~7.25(m, 4H), 7.00(dd, 1H, J=5.2, 7.4Hz), 5.04(d, 1H, J=17.5Hz).

#### 実施例4

##### アジド体(4)



化合物3 594mg(1.0mmol), アジ化ナトリウム130mg(2.0mmol)のDMF(6ml)溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物にTHF50mlを加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の4 405mg(87%)を得た。

○融点 218~223℃(THF-CH<sub>3</sub>OH)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>2</sub>)

$\delta$  9.31(d, 1H, J=8Hz),  
 8.15~7.2(m, 7H), 6.87(dd, 1H, J=5.7Hz), 5.00(s, 2H), 3.99(d, 1H, J=13Hz), 3.56(d, 1H, J=13Hz), 3.21(dd, 1H, J=7.14Hz), 2.37(dd, 1H, J=5.14Hz), 2.19(s, 3H)

4.97(d, 1H, J=17.5Hz),  
 3.25(dd, 1H, J=7.4, 13.6Hz),  
 3.13(d, 1H, J=12.9Hz),  
 2.88(d, 1H, J=12.9Hz),  
 2.12(s, 3H), 1.91(dd, 1H, J=5.2, 13.6Hz).

○MS m/z 439 (M<sup>+</sup> + 1)

○IR(KBr) 3440, 1665, 1640, 1590, 745cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例6

##### メチル体(6)



化合物3 148mg(0.25mmol)の無水THF(5ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム47mg(1.25mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にTHF30mlを加え、セライトろ過し、ろ液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の6 40mg(38%)を得た。

○融点 225~230℃

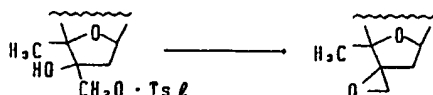


○  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20  
(d, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.1~7.75  
(m, 3H), 7.55~7.2 (m, 4H),  
7.08 (dd, 1H,  $J=5.7, 7.3\text{ Hz}$ ),  
5.02 (d, 1H,  $J=17.7\text{ Hz}$ ),  
4.96 (d, 1H,  $J=17.7\text{ Hz}$ ),  
2.80 (dd, 1H,  $J=7.3, 13.3\text{ Hz}$ ),  
2.16 (dd, 1H,  $J=5.7, 13.3\text{ Hz}$ ),  
2.13 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)

○ MS  $m/z$  424 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 7

## エポキシド体 (7)



化合物 3 1700 mg (2.9 mmol) の無水 THF  
(50 ml) 溶液を氷冷し、60%油性水素化ナト  
リウム 228 mg (5.8 mmol) を加え、室温で2.5  
時間攪拌した。反応溶液を酸・アルカリ洗浄した。  
溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)  
で精製して、淡黄色粉末状の 7 884 mg (73  
) を得た。

え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に THF  
50 ml を加えた溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)  
で精製して、淡黄色粉末状の 8a 83 mg  
(58%) を得た。

○ 融点 237~246℃ (アセトン-Et<sub>2</sub>O)

○  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  + CDCl<sub>3</sub>)  
 $\delta$  9.33 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
8.15~7.7 (m, 3H), 7.7~7.1 (m,  
4H), 6.88 (dd, 1H,  $J=5, 7$   
Hz), 5.01 (s, 2H), 3.42 (dd,  
1H,  $J=7, 14\text{ Hz}$ ), 3.18 (d,  
1H,  $J=12\text{ Hz}$ ), 2.98 (d, 1H,  
 $J=12\text{ Hz}$ ), 2.76 (t, 2H,  $J=7$   
Hz), ca. 2.2 (dd, 1H), 2.19  
(s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.05  
(t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ )

○ MS  $m/z$  481 ( $M^+ + 1$ )

○ 融点 292~296℃ (分解)

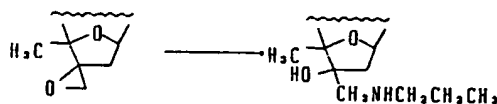
○  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.31  
(d, 1H,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.1~7.75  
(m, 3H), 7.55~7.3 (m, 4H),  
7.22 (dd, 1H,  $J=1.0, 6.0\text{ Hz}$ ),  
5.00 (s, 2H), ca. 3.35 (dd,  
1H), 3.29 (d, 1H,  $J=4.4\text{ Hz}$ ),  
3.03 (d, 1H,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.46  
(s, 3H), 2.00 (dd, 1H,  $J=$   
1.0, 14.7 Hz)

○ MS  $m/z$  421 ( $M^+$ )

○ IR (KBr) 3450, 1680, 1635,  
1590, 1460, 1355, 1315,  
1225, 750  $\text{cm}^{-1}$ 。

## 実施例 8

## n-プロピルアミノ体 (8a)



化合物 7 126 mg (0.3 mmol) の DMF 溶液  
に、n-プロピルアミン 0.247 ml (3.0 mmol)  
および 1,8-ジアザビスクロ [5.4.0] -7-ウ  
ンデセン (DBU) 0.449 ml (3.0 mmol) を加

## 実施例 9

## メチルアミノ体 (8b)



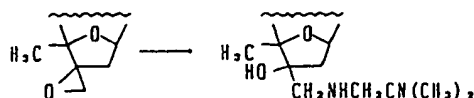
実施例 8 と同様の方法で、化合物 7 とメチルア  
ミン・塩酸塩より、淡黄色アモルファスパウダー  
状の 8b 65 mg (48%) を得た。

○  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21  
(d, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.1~7.75  
(m, 3H), 7.5~7.25 (m, 4H),  
7.02 (dd, 1H,  $J=5.3, 7.4\text{ Hz}$ ),  
5.03 (d, 1H,  $J=17.6\text{ Hz}$ ),  
4.96 (d, 1H,  $J=17.6\text{ Hz}$ ),  
3.34 (dd, 1H,  $J=7.4, 13.4\text{ Hz}$ ),  
3.07 (d, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ),  
2.86 (d, 1H,  $J=11.7\text{ Hz}$ ),  
2.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H),  
1.98 (dd, 1H,  $J=5.3, 13.4\text{ Hz}$ )

○ MS  $m/z$  453 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例10

## イソブチルアミノ体(8c)



実施例8と同様の方法で、化合物7とイソブチルアミンより、淡黄色粉末状の8c 132mg (44%)を得た。

○融点 217~220℃(アセトン-Et<sub>2</sub>O)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>)

δ 9.33(d, 1H, J=8Hz),  
8.1~7.2(m, 7H), 6.82(dd, 1H, J=5, 7Hz), 5.08(d, 1H, J=18Hz), 4.89(d, 1H, J=18Hz), 3.41(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.17(d, 1H, J=12Hz), 2.95(d, 1H, J=12Hz), 2.63(d, 2H, J=7Hz), ca.  
2.2(dd, 1H), 2.20(s, 3H), 1.89(m, 1H), 1.02(d, 6H, J=7Hz)

○MS m/z 495(M<sup>+</sup>+1)

## 実施例11

## モルホリノ体(8b)



実施例8と同様の方法で、化合物7とモルホリンより、淡黄色粉末状の8d 85g(64%)を得た。

○融点 220~223℃(アセトン-Et<sub>2</sub>O)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>)

δ 9.33(d, 1H, J=8Hz),  
8.1~7.8(m, 3H), 7.7~7.2(m, 4H), 6.81(dd, 1H, J=5, 7Hz),  
5.00(br. s, 2H), 3.85~3.6(m, 4H), 3.57(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.1~2.5(m, 6H), ca.  
2.17(dd, 1H), 2.15(s, 3H)

○MS m/z 509(M<sup>+</sup>+1)

## 実施例12

## グアニジノ体(8e)



実施例8と同様の方法で、化合物7と塩酸グアニジンより、淡黄色粉末状の8e 43mg(30%)を得た。

○融点 280~285℃(CH<sub>3</sub>OH-Et<sub>2</sub>O)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>)

δ 9.33(d, 1H, J=8Hz),  
8.35~7.85(m, 3H), 7.8~7.2(m, 4H), 7.10(dd, 1H, J=5, 7Hz), 5.03(br. s, 2H),  
3.80(br. s, 2H), 3.12(dd, 1H, J=7, 14Hz), 2.29(dd, 1H, J=5, 14Hz), 2.22(s, 3H)

○MS m/z 463(M<sup>+</sup>-17)

## 実施例13

## エチル体(9a)



化合物7 126mg(0.3mmol)の無水THF(15ml)溶液に、3Mメチルマグネシウムブロミド・エチルエーテル溶液2ml(6mmol)を室温雰囲気下に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にTHF30mlを加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製して、淡黄色粉末状の9a 41mg(31%)を得た。

○融点 228~232℃(CH<sub>3</sub>OH-Et<sub>2</sub>O)

○<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19

(d, 1H, J=7.5Hz), 8.1~7.75(m, 3H), 7.55~7.2(m, 4H),  
7.14(dd, 1H, J=5.6, 7.4Hz),  
5.03(d, 1H, J=17.2Hz),  
4.96(d, 1H, J=17.2Hz),  
2.98(dd, 1H, J=7.4, 13.6Hz),  
2.11(s, 3H), 2.1~1.75(m, 3

H), 1.14 (m, 3H)

○MS  $m/z$  437 ( $M^+$ )

## 実施例14

メトキシ体 (10a)



化合物7 126 mg (0.3 mmol) の無水THF (5 ml) 溶液に、28%ナトリウムメチラート・メタノール溶液0.5 mlを加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物にTHF 30 mlを加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) 精製して、淡黄色粉末状の10a 46 mg (34%)を得た。

○融点 215~218℃ (CH<sub>3</sub>OH)

○<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.1~7.8 (m, 3H), 7.55~7.2 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H, J=5.1, 7.5 Hz), 5.03 (d, 1H, J=17.9 Hz), 4.96 (d, 1H, J=17.9 Hz), 3.75 (d, 1H, J=9.8 Hz),

(d, 1H, J=13 Hz), 3.03 (d, 1H, J=13 Hz), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

○MS  $m/z$  470 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例16

ヨーF体 (12a)



化合物7 337 mg (0.8 mmol)、ヨウ化リチウム535 mg (4.0 mmol) の無水THF (40 ml) 溶液を10時間加熱還流した。反応溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、淡黄色粉末状の12a 248 mg (56%)を得た。

○融点 207~212℃

○<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.1~7.75 (m, 3H), 7.55~7.25 (m, 4H), 7.13 (dd, 1H, J=5.3, 7.4 Hz), 5.03 (d, 1H, J=17.2 Hz),

3.72 (d, 1H, J=9.8 Hz), 3.50

(s, 3H), 3.14 (dd, 1H, J=

7.5, 13.7 Hz), 2.15 (s, 3H),

1.98 (dd, 1H, J=5.1, 13.7 Hz)

○MS  $m/z$  454 ( $M^+ + 1$ )

○IR (KBr) 3450, 1680, 1640, 1590, 1460, 1100, 745 cm<sup>-1</sup>

## 実施例15

メチルチオ体 (11a)



実施例14と同様の方法で、化合物7と15%ナトリウムチトメチラート水溶液より、淡黄色粉末状の11a 96 mg (51%)を得た。

○融点 201~205℃

○<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (d, 1H, J=8 Hz), 8.15~7.8 (m, 2H), 7.7~7.2 (m, 5H), 6.87 (dd, 1H, J=5.7 Hz), 5.08 (d, 1H, J=13 Hz), 4.89 (d, 1H, J=13 Hz), 3.41 (dd, 1H, J=7.14 Hz), 3.30

4.97 (d, 1H, J=17.2 Hz),

4.05 (d, 1H, J=10.4 Hz),

3.78 (d, 1H, J=10.4 Hz),

3.10 (dd, 1H, J=7.4, 14.1 Hz),

2.20 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H,

J=5.3, 14.1 Hz)

○MS  $m/z$  549 ( $M^+$ )

○IR (KBr) 3420, 1670, 1640, 1590, 745, 540 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例17

クロル体 (12b)



化合物7 126 mg (0.3 mmol) のピリジン (5 ml) 溶液に濃塩酸1 ml加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にTHF 50 ml加えた溶液を、1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、淡黄色粉末状の12b 57 mg (41%)を得た。

○融点 210~214℃ (CH<sub>3</sub>OH)

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.20  
 (d, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.1~7.75  
 (m, 3H), 7.55~7.25 (m, 4H),  
 7.12 (dd, 1H,  $J=5.3, 7.4\text{ Hz}$ ),  
 5.03 (d, 1H,  $J=17.9\text{ Hz}$ ),  
 4.96 (d, 1H,  $J=17.9\text{ Hz}$ ),  
 4.22 (d, 1H,  $J=11.4\text{ Hz}$ ),  
 4.05 (d, 1H,  $J=11.4\text{ Hz}$ ),  
 3.23 (dd, 1H,  $J=7.4, 14.0\text{ Hz}$ ),  
 2.18 (s, 3H), 2.08 (dd, 1H,  
 $J=5.3, 14.0\text{ Hz}$ )  
 ○ MS  $m/z$  458 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 18

メチルスルホキシド体 (13a)



化合物11a 188 mg (0.4 mmol) の蒸留 THF  
 (5 ml) 溶液を氷冷し、過ヨウ素酸ナトリウム 90  
 mg (0.42 mmol) の水溶液 2 ml を加え、氷冷下 7  
 時間攪拌した。反応混合物に THF 30 ml 加えた  
 溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム  
 で乾燥した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム  
 -メタノール) で精製して、淡黄色粉末状の 13a  
 163 mg (84%) を得た。

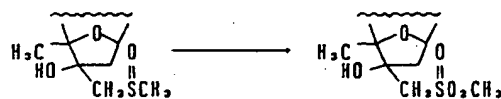
○ 融点 235~240℃

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  9.31 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
 8.2~7.85 (m, 2H), 7.8~7.2 (m,  
 5H), 7.2~6.9 (m, 1H), 5.02  
 (br. s, 2H), 3.9~3.2 (m, 3H),  
 2.89+2.87 (2s, 3H), ca. 2.4  
 (m, 1H), 2.27+2.19 (2s, 3H)

○ MS  $m/z$  486 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 19

メチルスルホン体 (14a)



化合物13a 400 mg (0.82 mmol) の蒸留  
 THF (15 ml) 溶液に、 $m$ -クロル過安息香酸  
 173 mg (1.0 mmol) を加え、室温で1時間攪拌  
 した。反応混合物中の溶媒を減圧下に除去した残  
 渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク  
 ロロホルム-メタノール) で精製して、淡黄色粉  
 末状の 14a 117 mg (28%) を得た。

○ 融点 246~249℃

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  9.33 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
 8.15~7.85 (m, 2H), 7.8~7.2  
 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H,  $J=$   
 $5.7\text{ Hz}$ ), 5.10 (d,  $J=18\text{ Hz}$ ),  
 4.92 (d,  $J=18\text{ Hz}$ ), 4.08 (dd,  
 1H,  $J=7.14\text{ Hz}$ ), 4.04 (d, 1  
 H,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.53 (d, 1H,  $J$   
 $=15\text{ Hz}$ ), 3.23 (s, 3H), 4.3  
 (dd, 1H,  $J=5.14\text{ Hz}$ ),  
 2.19 (s, 3H)

○ MS  $m/z$  502 ( $M^+ + 1$ )

○ IR (KBr) 3430, 1680, 1640,  
 1590, 1460, 1315, 1140,  
 745  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 20

アセトキシ体 (15a)



化合物1 220 mg (0.5 mmol) の無水ピリジ  
 ン (5 ml) 溶液に、無水酢酸 0.142 ml (1.5  
 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物  
 に THF 40 ml 加えた溶液を、5% クエン酸水溶  
 液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで  
 乾燥した。溶媒を減圧下に除去した固体残渣を T  
 HF-メタノールより再結晶して、淡黄色の 15a  
 182 mg (76%) を得た。

○ 融点 287~288℃

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  9.34 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
 8.15~7.8 (m, 3H), 7.7~7.2 (m,  
 4H), 6.89 (dd, 1H,  $J=5.7$   
 $\text{ Hz}$ ), 5.00 (br. s, 2H), 4.56  
 (s, 2H), 3.14 (dd,  $J=7.14$

H z), 2.40 (dd, 1H, J=5.14 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

○ MS m/z 482 (M<sup>+</sup> + 1)

○ IR (KBr) 3430, 1750, 1675, 1640, 1590, 1460, 1235, 750 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 21

##### オキソ体 (16)



化合物 1 3.96 g (9mmol) のメタノール (200ml) 懸濁液に、過ヨウ素酸 2.05 g (9mmol)、ついで THF 50ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物中の溶媒を減圧下に除去した残渣の THF 溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、淡黄色粉末状の 16 3.03 g (83%) を得た。

○ 融点 231~234℃ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

○ <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 9.30 (d, 1H, J=7.9 Hz),

~7.75 (m, 3H), 7.55~7.25 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H, J=4.3, 7.1 Hz), 5.21 (d, 1H, J=9.4 Hz), 5.02 (s, 2H), 4.83 (d, 1H, J=9.4 Hz), 3.40 (dd, 1H, J=7.1, 14.7 Hz), 2.53 (dd, 1H, J=4.3, 14.7 Hz), 2.46 (s, 3H)

○ MS m/z 466 (M<sup>+</sup> + 1)

○ IR (KBr) 3450, 1810, 1680, 1640, 1590, 1460, 745 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 23

##### 環状チオカーボネート体 (18)



実施例 22 と同様の方法で、化合物 1 と 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾールより、淡黄色粉末状の 18 75 mg (52%) を得た。

○ 融点 255~258℃ (THF-CH<sub>3</sub>OH)

○ <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.24

(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.15~7.75 (m, 3H), 7.6~7.3 (m, 4H),

7.23 (dd, 1H, J=4.2, 7.1 Hz),

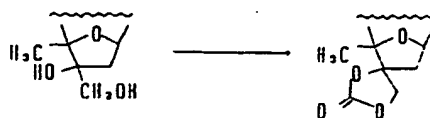
8.1~7.8 (m, 3H), 7.6~7.3 (m, 5H), 4.98 (s, 2H), 3.72 (dd, 1H, J=7.0, 19.3 Hz), 2.77 (d, 1H, J=19.3 Hz), 2.48 (s, 3H)

○ MS m/z 407 (M<sup>+</sup>)

○ IR (KBr) 3420, 1770, 1680, 1635, 1595, 1460, 740 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 22

##### 環状カーボネート体 (17)



化合物 1 132 mg (0.3mmol) の無水 THF 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 146 mg (0.9 mmol)、トリエチルアミン 4.2 ml (0.3mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に THF 50ml を加えた溶液を酸・アルカリ洗浄した。溶媒を減圧下に除去した固体残渣を THF-ジクロルメタンより再結晶して、白色結晶状の 17 75 mg (54%) を得た。

○ 融点 257~260℃

○ <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23

(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.15~

5.52 (d, 1H, J=10.0 Hz),

5.09 (d, 1H, J=10.0 Hz),

5.02 (s, 2H), 3.48 (dd, 1H,

J=7.1, 14.8 Hz), 2.65 (dd, 1

H, J=4.2, 14.8 Hz), 2.44 (s,

3H)

○ MS m/z 481 (M<sup>+</sup>)

○ IR (KBr) 3440, 1680, 1640, 1590, 1460, 1315, 745 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 24

##### 環状スルフィネート体 (19)



化合物 1 132 mg (0.3mmol) のピリジン (2ml) 溶液に、塩化チオニル 33 mg (0.45 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に THF 50ml を加えた溶液を、5% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に除去した固体残渣をメタノールより再結晶して淡黄色粉末状の 19 97 mg (71%) を得た。

○ 融点 256~259℃

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.3~9.05 (m, 1H), 8.3~7.7 (m, 3H), 7.7~7.2 (m, 5H), 5.75~4.85 (m, 4H), 3.5~3.25 (m, 1H), 2.65~2.35 (m, 1H), 2.40+2.38 (2s, 3H)

○ MS  $m/z$  486 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 25

環状カーバメート体 (20)



実施例 22 と同様の方法で、化合物 5 と 1, 1'-カルボニルジイミダゾールより、淡黄色粉末状の 20 29 mg (21%) を得た。

○ 融点  $> 300^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{CH}_3\text{OH}$ )

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$  +  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  9.36 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 8.2~7.05 (m, 8H), 5.06 (br. s, 2H), 4.18 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.86 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.20 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H)

○ MS  $m/z$  465 ( $M^+ + 1$ )

害活性を、Y. Nishizuka et al. の方法 (J. Biol. Chem., 257, 13341 (1982)) に準じて測定した。試験化合物の濃度を変え、酵素活性を 50% 阻害する化合物濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求めた。結果を第 1 表に示す。

第 1 表 合成化合物の C-キナーゼ阻害活性

| 化 合 物 | $\text{IC}_{50}$ , ng/ml |
|-------|--------------------------|
| 1     | 20                       |
| 5     | 15                       |
| 8a    | 104                      |
| 10a   | 32                       |
| 14a   | 116                      |
| 17    | 11                       |

#### 実験例 2

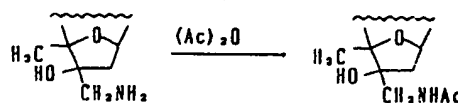
本発明により得られた化合物のヒスタミン遊離抑制作用を以下のようにして調べた。

体重 150~180g のラットを乾エーテル麻酔下に放血致死せしめ、Sullivanらの方法 (J. Immunol., 114, 1473, (1975)) に準じて作製した肥満細胞用培養液 (mast cell medium) (MCM と略記、組成: 150 mM  $\text{NaCl}$ 、3.7 mM  $\text{KCl}$ 、3 mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、3.5 mM

○ IR (KBr) 3430, 1765, 1670, 1640, 1590, 1460, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 26

N-アセチルアミノ体 (21)



実施例 20 と同様の方法で、化合物 5 と無水酢酸より、淡黄色粉末状の 21 46 mg (32%) を得た。

○ 融点  $232\sim 237^\circ\text{C}$  (アセトン- $\text{Et}_2\text{O}$ )

○  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$  +  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  9.31 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 8.15~7.2 (m, 7H), 6.85 (dd, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.98 (br. s, 2H), 4.02 (dd, 1H,  $J=7.14\text{Hz}$ ), 2.98 (dd, 1H,  $J=5.14\text{Hz}$ ), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

○ MS  $m/z$  481 ( $M^+ + 1$ )

○ IR (KBr) 3430, 1670, 1640, 1590, 1460, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実験例 1

本発明により得られた化合物の C-キナーゼ阻

$\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、1 mM  $\text{CaCl}_2$ 、5.6 mM グルコース、0.1% 牛血清アルブミン、10 U/ml ヘパリン)、6 ml/animal を腹腔内に注入した。腹部を 2 分間マッサージした後、開腹し腹腔内浸出液を採取した。6 匹より集めた浸出液を 4℃、 $100\times g$  で 5 分間遠心分離後、沈渣に適量の水冷 MCM を加えて 3 回洗浄し、最終的には肥満細胞数が約  $3\times 10^4$  cells/ml となるように細胞浮遊液 (peritoneal exudate cells, PEC と略記) を調製した。

なお、肥満細胞の同定は 0.05% トリジンブルーで細胞内顆粒を染色することにより行った。このようにして得た PEC 1 ml を  $37^\circ\text{C}$ 、10 分間ブレインキューベートした後、種々の濃度の被検薬液 0.1 ml を加えて 10 分間インキューベートし、フォスファチジル-L-セリン 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  及びコンカナバリン A 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  をそれぞれ 0.1 ml を加えてさらに 15 分間インキューベートした。氷冷した生理食塩水 3 ml を加えて反応を停止後、 $4^\circ\text{C}$ 、 $1100\times g$  で 10 分間遠心分離して上清と沈渣を得た。上清及び沈渣のヒスタミン量は小松の方法 (アレルギー-27, 67 (1978)) に従い蛍光法で測定した。ヒスタミン遊離率は細胞の総ヒスタミン量に対する上清のヒスタミン量の百分率と

して表した。また次式により被検薬液のヒスタミン遊離抑制率を算出した。

$$\text{遊離抑制率(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{薬物存在下のヒスタミン遊離} - \text{自発遊離}}{\text{薬物不存在下のヒスタミン遊離} - \text{自発遊離}} \right) \times 100$$

試験化合物の濃度を変え、ヒスタミン遊離を 50% 抑制する化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を求めた。結果を第 2 表に示す。

第 2 表 合成化合物のヒスタミン遊離抑制作用

| 化 合 物 | IC <sub>50</sub> , ng/ml |
|-------|--------------------------|
| 4     | 3.9                      |
| 13 a  | 6.4                      |

#### 発 明 の 効 果

化合物〔1〕およびその塩は、C-キナーゼ阻害作用を有し、広く循環器系の疾病や炎症、アレルギー、腫瘍などの予防、治療に用いられる可能性を有する。

特許出願人 (102) 協和薬研工業株式会社  
代表者 加 藤 幹 夫



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**